

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

P4

EP99/06317

ETU

21. Okt. 1999



PRIORITY DOCUMENT
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH
 RULE 17.1(a) OR (b)

REC'D	10 NOV 1999
WIPO	PCT

Bescheinigung

Die FeBiT Ferrarius Biotechnology GmbH in Weinheim/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren zur Herstellung eines mit biologisch oder chemisch funktionellen Materialien beschichteten Trägers" (BioChip)

am 19. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole G 03 F, C 07 B und G 01 N der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 22. September 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 07 080.6

A 918
 08.90
 11/99

PATENTANWÄLTE

European Patent Attorneys
European Trade Mark Attorneys

DOL.-DR. H. WEICKMANN
DOL.-DR. F. A. WEICKMANN
DOL.-DR. B. HUBER
DR. iur. H. LISKA
DOL.-PHYS. DR. J. PRECHTEL
DOL.-CHEM. DR. B. BÖHM
DOL.-CHEM. DR. W. WEISS
DOL.-PHYS. DR. J. TIESMEYER
DOL.-PHYS. DR. M. HERZOG
DOL.-PHYS. B. RUTTENSPERGER

POSTFACH 868 820
81635 MÜNCHEN
KOPERNIKUSSTRASSE 9
81679 MÜNCHEN
TELEFON (089) 4 55 63-0
TELEX 5 22 621
TELEFAX (089) 4 70 50 68
E-MAIL email@weickmann.de

19. Feb. 1999

Unser Zeichen:
20030P DE/Tivect

unigoreicht

Anmelder:
FeBiT Ferrarius Biotechnology GmbH
Gässelweg 15

D-69469 Weinheim

"Verfahren zur Herstellung eines mit biologisch oder chemisch funktionellen Materialien beschichteten Trägers" (BioChip)

121.10.99
- 1 -

"Verfahren zur Herstellung eines mit biologisch oder chemisch funktionellen Materialien beschichteten Trägers" (BioChip)

5

Beschreibung

Die Erfindung befaßt sich mit der Verwendung einer zur Erzeugung eines wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters steuerbaren Belichtungsmatrix im Bereich der Biotechnologie im Allgemeinen und für die Herstellung und 10 Manipulation von BioChips im Speziellen.

Durch eine Miniaturisierung bei gleichzeitiger Funktionsintegration von Bauteilen, Komponenten und ganzen Systemen werden in vielen Technologiefeldern neue Anwendungen erschlossen. Diese Anwendungen reichen 15 von der Sensorik über Mikrosystemtechnik (z.B. komplexe BioChips unter Verwendung der Halbleitertechnik) bis zur Aktorik (z.B. in Form von Mikropumpen). Die Branchen reichen vom klassischen Maschinenbau über Automobil- und Luftfahrtindustrie bis zur Medizintechnik und der zukunftsweisenden Biotechnologie. In der Medizintechnik werden beispielsweise 20 neue Implantate entwickelt und im Bereich der Pharmaindustrie werden neue Technologien für die effiziente Entwicklung neuer Medikamente und Diagnosesysteme mit enormen Aufwand vorangetrieben. Von dieser Entwicklung profitiert aufgrund des großen Potentials besonders die Biotechnologie.

25

Für eine wirtschaftliche Produktion im Mikrobereich werden neue Verfahren entwickelt, die den veränderten Randbedingungen gerecht werden. Das gleiche gilt für die benötigten Inspektionstechniken für die Überwachung der miniaturisierten Vorgänge.

30

Für die Grundlagenforschung in den Biowissenschaften und für die medizinische Diagnostik sowie einige andere Disziplinen ist die Erfassung

biologisch relevanter Information (meist in Form genetischer Information) in definiertem Untersuchungsmaterial von herausragender Bedeutung. Dabei liegt die genetische Information in Form einer enormen Vielfalt von unterschiedlichen Nukleinsäuresequenzen vor, der DNA (desoxyribonucleic acid). Die Realisation dieser Information führt über die Herstellung von Abschriften der DNA in RNA (ribonucleic acid) meist zur Synthese von Proteinen, die ihrerseits häufig an biochemischen Reaktionen beteiligt sind.

Ein leistungsfähiges System-Format für die Erfassung dieser Fülle an Informationen ist der sog. BioChip. Die Detektion von bestimmten Nukleinsäuren und die Bestimmung der Abfolge der vier Basen in der Kette der Nukleotide (Sequenzierung) liefert wertvolle Daten für Forschung und angewandte Medizin. In der Medizin konnte in stark zunehmendem Maße durch die in vitro-Diagnostik (IVD) ein Instrumentarium zur Bestimmung wichtiger Patientenparameter entwickelt und dem behandelnden Arzt zur Verfügung gestellt werden. Für viele Erkrankungen wäre eine Diagnose zu einem ausreichend frühen Zeitpunkt ohne dieses Instrumentarium nicht möglich. Hier hat sich die genetische Analyse als wichtiges neues Verfahren etabliert (z.B. Falldiagnose von Infektionskrankheiten wie HIV oder HBV, genetische Prädisposition für bestimmte Krebsarten oder andere Erkrankungen, oder in der Forensik). In enger Verzahnung von Grundlagenforschung und klinischer Forschung konnten die molekularen Ursachen und (pathologischen) Zusammenhänge einiger Krankheitsbilder bis auf die Ebene der genetischen Informationen aufgeklärt werden. Diese Entwicklung steht allerdings noch am Anfang, und gerade für die Umsetzung in Therapiestrategien bedarf es stark intensivierter Anstrengungen. Insgesamt haben die Genomwissenschaften und die damit verbundene Nukleinsäureanalytik sowohl zum Verständnis der molekularen Grundlagen des Lebens als auch zur Aufklärung sehr komplexer Krankheitsbilder und pathologischer Vorgänge wichtige Beiträge geleistet. Darüber hinaus liefert die genetische bzw. gentechnische Analyse bereits heute ein breites diagnostisches Methodenspektrum.

Die weitere Entwicklung in der medizinischen Versorgung wird durch die Explosion der Kosten belastet, die mit entsprechend aufwendigen Verfahren verbunden sind. So kostet die Bestimmung von genetischen Risikofaktoren durch Sequenzierung derzeit noch mehrere hundert bis mehrere tausend US-Dollar. Hier muß nicht nur auf die Realisation der Möglichkeiten an diagnostischem und therapeutischem Nutzen gedrängt, sondern auch eine Integration in ein tragfähiges, finanziertbares Gesundheitssystem vorangetrieben werden.

5

10 Eine Anwendung entsprechender Technologien in der Forschung kann ebenfalls nur dann in breitem Umfang und auch im akademischen Bereich erfolgen, wenn die damit verbundenen Kosten reduziert werden. Hier zeichnet sich ein Paradigmenwechsel für die Forschung in den Biowissenschaften ab:

15

Das Nadelöhr der Entschlüsselung primärer genetischer Information (Basensequenz im Genom) und der Erfassung des genetischen Aktivitätszustandes (als Boten-RNA umgeschriebene Gene) von Zellen und Geweben fällt mit der Verfügbarkeit ausreichend billiger und flexibler BioChips weg.

20

25 Die Arbeit kann sich dann auf die (sehr komplexe) Aufgabe der Auswertung und Kombination der betreffenden Daten konzentrieren. Daraus sollten sich neue Erkenntnishorizonte für die Biologie und in der Folge neue biomedizinische Therapien und Diagnosemöglichkeiten ergeben.

30

Bei den vorstehend bereits genannten BioChips handelt es sich um miniaturisierte hybride Funktionselemente mit biologischen und technischen Komponenten, z.B. auf einer Oberfläche (Außenoberfläche oder/und Innenoberfläche) immobilisierte Biomoleküle, die als spezifische Interaktionspartner dienen können, und eine Matrix, z.B. Silizium-Matrix. Häufig weist die Struktur dieser Funktionselemente Reihen und Spalten auf; man spricht dann von Chip- "Arrays". Tausende von biologischen bzw. biochemischen

Funktionselementen auf einem Chip angeordnet sein können, müssen diese in der Regel mit mikrotechnischen Methoden angefertigt werden.

Als biologische und biochemische Funktionselemente kommen insbesondere in Frage: DNA, RNA, PNA, (bei Nukleinsäuren und ihren chemischen Derivaten können z.B. Einzelstränge, Triplex-Strukturen oder Kombinationen hier von vorliegen), Saccharide, Peptide, Proteine (z.B. Antikörper, Antigene, Rezeptoren), Derivate der kombinatorischen Chemie (z.B. organische Moleküle), Zellbestandteile (z.B. Organellen), Zellen, Mehrzeller, Zellverbände.

Im allgemeinen haben BioChips eine 2D-Basisfläche für das Beschichten mit biologisch oder biochemisch funktionellen Materialien. Die Basisflächen können beispielweise auch von Wänden einer oder mehrerer Kapillaren oder von Kanälen gebildet sein. Eine Weiterführung der Geometrie ist eine 3D-Struktur, bei der die Analyse und gegebenenfalls auch Manipulation respektive Steuerung von Reaktionen in einer 2D-Anordnung erfolgen.

Vor allem in den USA wird die Entwicklung von miniaturisierten BioChips mit enormen Mitteln vorangetrieben.

Zum Stand der Technik kann z.B. auf folgende Publikationen hingewiesen werden:

- 25 1. *Nature Genetics*, Vol. 21, supplement (gesamt), Jan. 1999 (BioChips)
2. *Nature Biotechnology*, Vol. 16, S. 981-983, Okt. 1998 (BioChips)
3. *Trends in Biotechnology*, Vol. 16, S. 301-306, Jul. 1998 (BioChips).

Bisher bekannte BioChips lassen sich nach folgenden Kriterien stichwortartig 30 klassifizieren:

Nachweisprinzip:

- Chromatographische Verfahren;
- Interaktion von Analyten mit fester Phase, meist immobilisierter Interaktionspartner (z.B. Hybridisierung von Nukleinsäuren an DNA-Oligonukleotide).

Dektionsverfahren (optisch, elektrisch)

- Markerbasiert (z.B. Absorption, Fluoreszenz oder Lumineszenz) oder markerfreie Nachweisverfahren (Lichterzeugung zum Reaktionsnachweis);
- Präsentation zur Detektion (seriell, parallel);
- Optische Detektion (seriell im Scanner oder parallel mit einer CCD-Kamera).

15 Zuordnung des Analyten zu seinem Träger (Festphase):

- (ARRAY mit mehr als einem immobilisierten Interaktionspartner pro Träger oder SINGLE mit nur einem immobilisierten Interaktionspartner pro Träger);

20 Herstellungsverfahren

- (z.B. Oligonukleotide direkt auf dem BioChip lichtaktiviert synthetisieren, fertig synthetisierte Oligonukleotide spotten, Beads oder Tubes beschichten);

25 Trägerarten

- (Glas-Chips, Kunststoff-Chips, Mikrotiterplatten, Tubes oder Beads).

Wichtige Anwendungsfelder für BioChips sind:

- 30 Molekulare Diagnostik (mit in vitro-Diagnostik, klinischer Diagnostik, genetischer Diagnostik)/Pharmaka-Entwicklung (Substanzentwicklung, Austesten, Screening etc.)/biologische Grundlagenforschung (u.a. Genomik,

Transkriptom, Proteom, Physiom)/molekulare Interaktionen/Analyse und Screening nach Pathogenen (Viroide, Prionen, Viren, Prokaryonten, Eukaryonten)/Onkologie/Umweltmonitoring/Lebensmittelanalytik/Forensik/Screening von medizinischen Produkten (u.a. Produkte aus Blut)/Detektion,

5 Analyse und Screening von Transgenen (Pflanzen, Tiere, Bakterien, Viren, Züchtung, Freilandversuche)/Cytologie (u.a. Zellassys)/Histologie/alle Formen von Nukleinsäureanalysen (u.a. Sequenzanalyse, Kartierung, Expressionsprofile).

10 In bezug auf den Stand der Technik betreffend Technologien zur Herstellung von BioChips wird auf photolithographische Systeme hingewiesen.

Für die Anwendungen in der Halbleitertechnologie gibt es am Markt verfügbar eine Vielzahl von photolithographischen Systemen zur belichtungsabhängigen Erzeugung feiner und feinster Strukturen mit Licht unterschiedlicher Wellenlänge (Energie) bis unter 200 nm. Je feiner die zu erzeugenden Strukturen sind, desto kürzer muß auch die verwendete Wellenlänge sein. So können Strukturen im sub- μm -Bereich, welche an sich schon im Bereich der Wellenlänge des sichtbaren Lichtes (400-800 nm)

15 20 liegen, nur mit hochenergetischer Strahlung deutlich kürzerer Wellenlänge erzeugt werden.

Photolithographiesysteme bestehen prinzipiell aus einer Lampe als Energie- bzw. Lichtquelle und einer photolithographischen Maske, welche durchsichtige und undurchsichtige Bereiche aufweist und so im Durchlicht-Strahlengang ein Belichtungsmuster erzeugt. Dieses Belichtungsmuster wird durch optische Elemente auf dem zu belichtenden Gegenstand abgebildet (z.B. um den Faktor 100 verkleinert). Dadurch wird eine Linie auf der Maske von 0,1 mm Breite auf 10 μm reduziert. Üblicherweise werden für die Herstellung einer Mikrostruktur in bzw. auf einem Silicium-Wafer 10 bis 30

25 30 Belichtungsschritte benötigt. Auf diese Anzahl sind die Systeme ausgelegt

und ermöglichen mittels Magazinen und Handhabungsgeräten einen automatischen Maskenwechsel.

Aus einer quasi-makroskopischen Struktur der Maske wird damit eine 5 mikrostrukturierte Abbildung auf dem zu belichtenden Körper, z.B. dem Silicium-Wafer. Zur Erzeugung einer photolithographischen Maske werden ebenfalls wieder photolithographische Systeme eingesetzt, welche natürlich nur eine entsprechend geringere Auflösung und je nach Herstellverfahren 10 auch nur einen entsprechend niedrigeren Energieeintrag benötigen. Es handelt sich dabei um einen zyklischen Vorgang, welcher durch das große Marktvolumen der Halbleiterindustrie sehr weit vorangetrieben und perfektioniert wurde.

Für die Herstellung der Photolithographie-Masken kommen bei der Firma 15 GeSim bereits LCD-Photoplotter der Firma Mivatec zum Einsatz. Dies ist möglich, da die Masken-Strukturen von der Größe der Struktur her sowie der benötigten Wellenlänge her eine Belichtung im Bereich des sichtbaren Lichtes erlauben. Damit ist eine schnelle und flexible Herstellung von Masken möglich. Dies ist für die Halbleitertechnologie aufgrund der 20 begrenzten Anzahl an benötigten Masken ausreichend, da erst der Funktionstest den Erfolg der Mikrostrukturierung zeigt und somit in der Regel immer ausreichend Zeit für die Produktion neuer oder besserer Masken bleibt.

25 Bei der Verwendung der Photolithographie für die lichtinduzierte in situ-Synthese von DNA (Synthese direkt auf dem BioChip) werden vom Institut Affymax sowie von der Firma Affymetrix bereits handelsübliche Belichtungssysteme zur Herstellung von hochdichten DNA-Mikroarrays eingesetzt (Referenzen: US 5,744,305, US 5,527,681, US 5,143,854, US 5,593,839, 30 US 5,405,783). Die eingesetzte Wellenlänge ist auf 300-400 nm beschränkt. Für jede Änderung des Belichtungsmusters ist ein Wechsel der Maske erforderlich. Dies ist extrem hinderlich, da für die Produktion zum

121.10.99
- 8 -

Beispiel eines DNA-Arrays mit 25 Bausteine langen Oligonukleotiden (25mere) je Meßplatz ca. 100 individuelle Belichtungszyklen benötigt werden.

5 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, welches eine flexible und schnelle Herstellung von BioChips ermöglicht.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung eines mit biologisch oder biochemisch funktionellen Materialien beschichteten Trägers (BioChip) umfaßt folgende Schritte:

(a) Bereitstellen eines Trägers mit einer Oberfläche, die photoaktivierbare Gruppen aufweist,

(b) Aktivieren der photoaktivierbaren Gruppe auf mindestens einem vorbestimmten Bereich der Trägeroberfläche durch ortsspezifische Belichtung des Trägers mit einer Belichtungsmatrix, die zur Erzeugung eines wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters steuerbar ist,

(c) ortsspezifisches Binden von biologisch oder chemisch funktionellen Materialien oder Bausteinen für solche Materialien auf mindestens einem der vorbestimmten Bereiche und

(d) gegebenenfalls Wiederholen der Aktivierungs- und Bindeschritte auf gleichen oder/und unterschiedlichen vorbestimmten Bereichen.

Die Verwendung einer Belichtungsmatrix, die zu einer Erzeugung eines wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters steuerbar ist, ermöglicht eine große Flexibilität bei der Herstellung oder/und Manipulation von BioChips und insbesondere eine schnellere Präparation von BioChips als dies bisher möglich war. Im Gegensatz zu der Erzeugung von entsprechend feinauflösenden Belichtungsmustern in einer Photolithographiemaschine mittels 30 invariabler individueller Masken, die bei einem Wechsel des Belichtungsmusters gewechselt werden müssen, kann mit einer steuerbaren Belichtungsmatrix jedes prinzipiell mögliche Belichtungsmuster durch einfache

01.10.99

- 9 -

Ansteuerung der Belichtungsmatrix von einem Steuerrechner aus erzeugt und geändert werden.

Durch die Programmierbarkeit bzw. elektronische Steuerbarkeit der Belichtungsmatrix entfällt der Austausch sowie die Erzeugung der Maskeneinheiten, wie sie bei den photolithographischen Methoden erforderlich waren. Die Belichtungsmustererzeugung ist somit nicht mehr mit einem Aufwand für die Herstellung, das Auswechseln, Positionieren, Lagern und Optimieren von Belichtungsmasken verbunden. Damit wird insbesondere die in situ-Synthese von BioChips (z.B. DNA-Mikro-Arrays) für einen breiten Einsatz zugänglich. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung verwendet man eine Belichtungsmatrix, die mit einer Auflösung von mindestens 500 Punkten pro cm^2 belichten kann.

Die Belichtungsmatrix und die zugeordnete Lichtquelle dienen grundsätzlich dazu, das gewünschte Belichtungsmuster für die Steuerung/Anregung photochemischer Prozesse oder ggf. für die Analyse einer BioChip-Matrix bereitzustellen. Dabei kann gemäß einer Variante die Lichtintensität und/oder die Wellenlänge je Lichtpunkt der Belichtungsmatrix bzw. des Belichtungsmusters auf dem BioChip wahlweise moduliert werden.

Vorzugsweise wird als Belichtungsmatrix eine steuerbare Reflexionsmatrix herangezogen, welche Licht ortsselektiv nach Maßgabe ihrer Ansteuerung in eine bestimmte Richtung (hier Richtung des Trägers bzw. BioChips) reflektiert. Solche reflektierenden Flächenlichtmodulatoren mit gesteuert deformierbaren Spiegelanordnungen zur Erzeugung von Lichtmustern können insbesondere als Lichtmodulatoren mit viskoelastischen Steuerschichten oder als Lichtmodulatoren mit mikromechanischen Spiegelarrays realisiert sein. Zu der Technologie solcher Lichtmodulatoren mit viskoelastischen Steuerschichten und Lichtmodulatoren mit mikromechanischen Spiegelarrays wird auf betreffende Datenblätter des Fraunhofer-Instituts für mikroelektronische Schaltungen und Systeme verwiesen, die dieser

Anmeldung als Anlage beigefügt sind. Der Vorzug solcher steuerbarer Reflexionsmatrizen liegt insbesondere darin, daß sie für einen weiten Spektralbereich des Lichtes vom UV bis IR verfügbar sind, beispielsweise in einem Wellenlängenbereich von 200-2000 nm. Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß eine derartige Reflexionsmatrix bei entsprechender Beleuchtung mit einem über die Matrixfläche ausgedehnten Lichtfeld eine zeitlich parallele Belichtung aller zu belichtenden Stellen in dem Belichtungsmuster ermöglicht. Diese Möglichkeit der Parallelität der Belichtung eines BioChips hat Auswirkungen auf die Herstellungsdauer (bei *in situ*-Synthesen) auf die Möglichkeiten zur Online-Kontrolle und Auswertung (keine Artefakte durch Zeitspannen zwischen Meßpunkten etc.) und auf die Möglichkeiten der Manipulation, z.B. bei Zell-Arrays oder anderen biologischen Komponenten eines BioChips (etwa bei Retina-Präparaten oder lichtabhängiger neuronaler Aktivität).

15

Sofern es auf Parallelität der Belichtung nicht sehr streng ankommt, kann anstelle der ganzflächigen Bestrahlung der Belichtungsmatrix eine Rasterung bzw. Abtastung der Belichtungsmatrix mit einem gebündelten Strahl, z.B. Laserstrahl, erfolgen, um auf dem bzw. in dem BioChip das gewünschte Lichtmuster nach Maßgabe der Ansteuerung der Belichtungsmatrix zu erzeugen. Es können somit verschiedenste Lichtquellen Verwendung finden, so z.B. auch Lichtquellen, deren Emissionsspektrum oder Emissionswellenlänge wahlweise änderbar ist, z.B. ein N₂-Laser, so daß z.B. eine Anregung mehrerer signalgebender Fluoreszenzstoffe auf dem BioChip mit unterschiedlichen Wellenlängen möglich ist (dies ist eine Art 2D-Fluoreszenz-Spektroskopie).

20 Eine weitere Klasse möglicher Belichtungsmatrizen für die Verwendung gemäß der vorliegenden Erfindung stellen die Lichtquellen-Arrays, d.h. matrixförmige Anordnungen kleinster Lichtquellen dar, die individuell ansteuerbar sind. Hierbei kann es sich z.B. um Mikro-Laser-Arrays, Mikrodioden-Arrays oder dergleichen handeln.

Eine weitere Klasse von erfindungsgemäß verwendbaren Belichtungsmatrizen stellen Matrixanordnungen von "Lichtventilen" oder steuerbaren Durchlicht-Modulatoren dar, welche ortsselektiv steuerbar sind, um Licht durchzulassen bzw. Licht nicht durchzulassen. Ein wichtiger Vertreter dieser Klasse von Belichtungsmatrizen ist die steuerbare Flüssigkristallmatrix oder LCD-Matrix. Zur Technologie geeigneter "Lichtventil"-Anordnungen wird u.a. auf US 5 728 251, insbesondere auf die Technologie der suspended particle devices (SPD) hingewiesen.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann es vorgesehen sein, daß die Belichtung des Trägers durch pulsierende, kohärente, monochromatische, parallele oder/und gegebenenfalls in unterschiedlichen Ebenen fokussierbare Strahlung erfolgt.

Der Träger bzw. BioChip kann beispielsweise eine Halbleiteroberfläche, eine Glasoberfläche oder eine Kunststoffoberfläche für die Beschichtung mit biologisch oder biochemisch funktionellen Materialien aufweisen, wobei es sich um eine Außenoberfläche oder/und um eine Innenoberfläche des Trägers handeln kann, letzteres, sofern der Träger zumindest teilweise ausgehöhlt, beispielsweise von Kanälen durchsetzt ist.

Vorzugsweise wird ein transparenter Träger verwendet, der optische Untersuchungen im Durchlichtverfahren ermöglicht.

Die vorbestimmten aktivierbare Bereiche können beispielsweise eine Fläche von $1 \mu\text{m}^2$ bis 1 cm^2 , insbesondere $100 \mu\text{m}^2$ bis 1 mm^2 umfassen. Die vorbestimmten aktivierbaren Bereiche können von nichtaktivierten oder/und nichtaktivierbaren Bereichen umgeben sein.

Die Belichtungsmatrix kann ein für die vorbestimmten aktivierbaren Bereiche inhärentes Muster aufweisen, beispielsweise mit Stellen, die im Belichtungsmuster stets Abschattung bzw. Dunkelheit zur Folge haben.

Die biologischen oder biochemisch funktionellen Materialien werden vorzugsweise aus biologischen Substanzen oder mit biologischen Substanzen reaktiven Materialien ausgewählt, nämlich vorzugsweise aus Nukleinsäuren und Nukleinsäurebausteinen, insbesondere Nukleotiden und Oligonukleotiden, Nukleinsäureanaloga wie PNA und Bausteinen davon, Peptiden und Proteinen und Bausteinen davon, insbesondere Aminosäuren, Sacchariden, Zellen, subzellulären Präparationen, wie Zellorganellen oder Membranpräparationen, viralen Partikeln, Zellaggregaten, Allergenen, Pathogenen, pharmakologischen Wirkstoffen und diagnostischen Reagenzien.

10

Die biologisch oder biochemisch funktionellen Materialien werden vorzugsweise durch mehrstufigen Aufbau aus Monomer- oder/und Oligomerbausteinen auf dem Träger synthetisiert.

15

Die große Flexibilität des Verfahrens nach der Erfindung ermöglicht die Erzeugung einer umfangreichen Substanzbibliothek mit einer Vielzahl unterschiedlicher biologisch oder chemisch funktioneller Materialien auf dem Träger.

20

Die Aktivierung von vorbestimmten Bereichen umfaßt insbesondere eine Schutzgruppenabspaltung vom Träger selbst oder von darauf gebundenen Materialien oder Bausteinen davon.

25

Die Belichtungsmatrix ermöglicht eine flexible zeitliche Steuerung der Belichtungsabläufe, so kann die Belichtung mit einer Geschwindigkeit aus dem Bereich von beispielsweise 1/10.000 bis 1000, insbesondere von 1/10 bis 100 Lichtmustern pro Sekunde erfolgen.

30

Gemäß einer bevorzugten Verfahrensvariante wird die Belichtung des Trägers mit einer Lichtsensormatrix, insbesondere einer CCD-Matrix überwacht und ggf. unter Berücksichtigung der dabei gewonnenen

121.10.99

-13-

Informationen gesteuert. Vorzugsweise ist die Sensormatrix der Belichtungsmatrix zugewandt gegenüberlieger angeordnet, wobei der Träger zwischen Belichtungsmatrix und Sensormatrix positioniert ist, um Durchlicht-Beobachtung möglich zu machen. Alternativ können die Belichtungsmatrix, 5 der Träger und die Sensormatrix auch zu einer Auflichtanordnung gruppiert werden.

Die Sensormatrix kann dazu herangezogen werden, eine automatische Erkennung und/oder gegebenenfalls Kalibrierung des jeweils verwendeten 10 Trägers mittels einer der Sensormatrix nachgeschalteten Auswerteeinheit durchzuführen.

Bei einer Weiterbildung der Erfindung kann es vorgesehen sein, daß die auf dem Träger synthetisierten Materialien, insbesondere Polymere, wie 15 Nukleinsäuren, Nukleinsäureanaloga und Proteine, abgelöst werden, um sie für bestimmte Zwecke zur Verfügung zu stellen. Unter diesem Aspekt kann das Verfahren quasi als Produktionsverfahren für biochemische Materialien genutzt werden. Dabei kann es vorgesehen sein, daß die Materialien in unterschiedlichen Bereichen in aufeinanderfolgenden Schritten abgelöst und 20 als Bausteine zum weiteren Aufbau von Polymeren, insbesondere Nukleinsäure-Polymeren, eingesetzt werden.

Weitere Gesichtspunkte der Erfindung sind in den Ansprüchen 25 bis 40 angegeben, so insbesondere die Verwendung einer Belichtungsmatrix, die 25 zur Erzeugung eines wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters steuerbar ist, als Lichtquelle einer Lichitemissions-Detektionseinrichtung zur Detektion des optischen Verhaltens eines mit biologisch oder biochemisch funktionellen Materialien versehenden 2- oder 3-dimensionalen Testbereichs, wobei 30 die Herstellung des Testbereichs vorzugsweise in der Lichitemissions-Detektionseinrichtung erfolgt.

Weiterhin sei noch auf einen Gesichtspunkt der Erfindung hingewiesen, gemäß dem eine steuerbare Belichtungsmatrix dazu verwendet wird, BioChips mit Zellen/Gewebeschnitten ortsaufgelöst zu belichten, um belichtungsabhängige Manipulationen vorzunehmen (lichtempfindliche Prozesse, wie Photosynthese, Manipulation von Retina-Präparaten, lichtabhängige neuronale Aktivität) oder Analysen durchzuführen (als 2D-FACS; cell-array, tissue-derived cell-array).

Einige Aspekte der Erfindung werden im folgenden unter Bezugnahme auf die Figuren erläutert. Die Figuren 1 - 5 zeigen in schematischer Darstellung unterschiedliche Ausführungsbeispiele für Vorrichtungen zur Herstellung/ Manipulation/Untersuchung eines mit biologisch oder chemisch funktionellen Materialien beschichteten Trägers (BioChip). Fig. 6 zeigt eine Schnittdarstellung eines Teils eines Trägers mit integrierter Belichtungsmatrix.

Fig. 1 zeigt eine erste Ausführungsform einer Anordnung zur Herstellung eines BioChips oder/und zur Manipulation oder/und zur Untersuchung darauf immobilisierter biologisch oder biochemisch funktioneller Materialien.

Die Anordnung nach Fig. 1 kann begrifflich in drei Funktionsbaugruppen oder Systemmodule 2, 4, 6 unterteilt werden. Der nachstehend auch als programmierbare Lichtquellenmatrix bezeichnete Systemmodul 2 umfaßt wenigstens eine Lichtquelle 8, wenigstens eine Belichtungsmatrix 10, die zur Erzeugung eines wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters steuerbar ist, und einen Steuercomputer 12, bei dem es sich beispielsweise um einen programmierbaren Singlechip-Mikroprozessor handeln kann, welcher über eine betreffende Schnittstelle mit einem externen Rechner bedarfsweise kommunizieren kann, und dazu dient, die Belichtungsmatrix 10 nach einem betreffenden Programm zu steuern. Alternativ kann die Steuerung der Belichtungsmatrix von einem externen Rechner, z.B. Personal Computer, aus erfolgen. Das Systemmodul 2 kann ferner optische Elemente 11, 14

umfassen, bei denen es sich um Linsen, Blenden, Masken oder dergleichen, handeln kann und die gegebenenfalls auswechselbar angeordnet sind.

Der zweite Systemmodul 4 ist der auswechselbare Träger oder BioChip, der
5 von der programmierbaren Lichtquellenmatrix 2 belichtet werden soll. Bei
dem dritten Systemmodul 6 handelt es sich um eine Lichtdetektionseinheit,
die vorzugsweise eine Matrix aus Lichtsensoren 16 umfaßt. Vorzugsweise
handelt es sich bei der Matrix 16 um einen insbesondere farbtüchtigen CCD-
10 Sensorchip, der für Spektral- und intensitätsaufgelöste, ortsselektive
Messungen heranziehbar ist. Gegebenenfalls kann auch der Systemmodul
6 optische Elemente 18, wie Linsen, Blenden, Masken oder dergleichen
enthalten.

Die Lichtsensormatrix 16 ist der Belichtungsmatrix 10 zugewandt gegen-
15 überliegend angeordnet, wobei sich der Träger 4 im (Durchlicht-) Strahlen-
gang zwischen der Belichtungsmatrix 10 und der Lichtsensormatrix 16
befindet.

In Beispielsfall nach Fig. 1 handelt es sich bei der Belichtungsmatrix 10 um
20 eine elektronisch steuerbare optische Komponente, deren Transparenz
ortsauflöst nach Maßgabe der Auflösung der Matrix, also der Anordnung
und Größe der die Matrix bildenden und gezielt adressierbaren Matrix-
elemente, steuerbar ist, und zwar vorzugsweise zwischen zwei Zuständen,
nämlich dem im wesentlichen opaken Zustand und einem Zustand
25 maximaler Durchlässigkeit für das Licht der Lichtquelle 8. Man kann die
Belichtungsmatrix 10 daher als elektronisch ansteuerbare Maske in
Durchlicht-Anordnung betrachten. Je nach Ansteuerung durch den
Steuerrechner 12 erzeugt die Belichtungsmatrix 10 ein Belichtungsmuster,
mit dem der Träger 4 ortsselektiv belichtet wird. Bevorzugt wird als
30 Belichtungsmatrix 10 in der Anordnung nach Fig. 1 eine Flüssigkristall-
Matrix (LCD-Matrix) verwendet. Grundsätzlich können auch andere
ortsauflöst steuerbare Lichtventilanordnungen, z.B. Mikroplatten,

Mikroschieber, usw. zur Verwirklichung einer Belichtungsmatrix 10 der in Fig. 1 gezeigten Art herangezogen werden.

Der Detektionsmodul 6 kann zu seiner Steuerung und zur Verarbeitung der von ihm bereitgestellten Meßinformationen mit dem Computer 12 oder gegebenenfalls mit einem externen Computer, z.B. Personal Computer, in Verbindung stehen.

Die Systemmodule 2 und 6 sind vorzugsweise an einem in Fig. 1 nicht gezeigten gemeinsamen Halter angeordnet und gegebenenfalls relativ zueinander justierbar. Der Halter weist ferner eine Schiebeführung oder dergleichen auf, mittels der die auswechselbaren Träger 4 jeweils in die Position gemäß Fig. 1 auf einfache Weise eingebracht und aus dieser Position zur Herausnahme des betreffenden Trägers 4 auch wieder entfernt werden können.

Die Anordnung nach Fig. 1 kann in bevorzugter Weise dazu herangezogen werden, einen betreffenden Träger 4 ortsselektiv mit biologisch oder biochemisch funktionellen Materialien zu beschichten. Hierzu wird ein Träger 4 herangezogen, der eine Oberfläche mit photoaktivierbaren Gruppen aufweist. Beispiele geeigneter Träger sind u.a. in der deutschen Patentanmeldung 198 39 256.7 angegeben. Die programmierbare Lichtquellenmatrix 2 wird dazu verwendet, ein Belichtungsmuster auf der mit photoaktivierbaren Gruppen versehenen Trägeroberfläche zu erzeugen, um die photoaktivierbaren Gruppen in vorbestimmten Bereichen zu aktivieren, die nach Maßgabe des Belichtungsmusters dem Licht der Lichtquelle 8 ausgesetzt sind. Der Oberfläche (in Beispiel 2 einer Innenoberfläche des Trägers) können über den Zulauf 20 betreffende Reagenzien zugeführt werden, welche gewünschte biologisch oder biochemisch funktionelle Materialien oder Bausteine für solche Materialien enthalten, die dann an den vorbestimmten Bereichen binden können. Mit 21 ist eine Ablaufleitung für die Reagenzien bezeichnet.

121.10.00

- 17 -

Die biologisch oder biochemisch funktionellen Materialien oder Bausteine können ihrerseits mit photoaktivierbaren Gruppen versehen sein, die in einem etwaigen folgenden Aktivierungsschritt bereichsweise nach Maßgabe des dann gewählten Belichtungsmusters aktiviert werden können, um in einem weiteren Bindeschritt biologisch oder biochemisch funktionelle Materialien oder Bausteine für solche Materialien entsprechend den eingesetzten Reagenzien zu binden. Nicht aufgeführt wurden vorstehend etwaige Waschschritte zur Ausspülung der zuletzt verwendeten Reagenzien vor dem jeweiligen nächsten Belichtungsschritt. Je nach Aktivierungs-
wellenlänge der photoaktivierbaren Gruppen kann es sich bei der aus-
wechselbaren Lichtquelle 8 um eine jeweilige Strahlungsquelle handeln, die im Infrarotbereich, im sichtbaren Bereich, im ultravioletten Bereich oder/und im Röntgenbereich emittiert.

Belichtungs-, Wasch- und Bindungsschritte können in gezielt gesteuerter Weise wiederholt werden, um beispielsweise ein hochdichtes Mikro-Array aus Biomolekülen, wie z.B. DNA, RNA oder PNA zu erzeugen.

Für derartige Anwendungen ist der Lichtdetektionsmodul 6 nicht unbedingt erforderlich; er lässt sich jedoch in zweckmäßiger Weise zur Online-Qualitätskontrolle der Prozesse nutzen, die lichtabhängig in oder auf dem BioChip 4 ablaufen, also z.B. für die Überwachung einer in situ-Synthese von Biomolekülen für die Herstellung eines Mikro-Arrays. Die Lichtsensormatrix 16 ermöglicht eine ortsaufgelöste Überwachung der lichtabhängigen Prozesse über optische Signale.

Der Lichtdetektionsmodul 6 kann allgemein zur Eichung oder Kalibrierung des Systems vor einer Synthese oder Analyse oder sonstigen Reaktionen bzw. Manipulationen auf oder im BioChip herangezogen werden.

Die Lichtsensormatrix 16 kann ggf. auch für eine Typenerkennung verwendet werden, bei der z.B. ein für bestimmte Anwendungen bestimmter

30

Träger oder Chip-Körper automatisch erkannt wird und die Reaktionen und Einstellungen während folgender Prozesse automatisch angepaßt werden.

5 Durch Verwendung optischer Elemente 14 kann das zweidimensionale Belichtungsmuster ggf. in einer oder mehreren bestimmten Ebenen in oder auf dem BioChip fokussiert werden. Auch eine Verschiebung der Fokussier-
ebene während eines Prozesses ist denkbar.

10 Fig. 2 zeigt in einer schematischen Darstellung eine zweite Ausführungsform einer Anordnung zur Herstellung, Untersuchung und/oder Manipulation eines BioChips. Elemente in Fig. 2 - 6, die von ihrer Funktion her Elementen in Fig. 1 entsprechen, sind mit jeweils korespondierenden Bezugszeichen gekenn-
zeichnet, so daß diesbezüglich auf die Beschreibung des ersten Aus-
führungsbeispiels verwiesen werden kann. Bei der Ausführungsform nach
15 Fig. 2 ist eine elektronisch ansteuerbare Reflexionsmatrix 10a als Belich-
tungsmatrix vorgesehen. Als elektronisch ansteuerbare Reflexionsmatrix 10a kann beispielsweise ein hochauflösender Flächenlichtmodulator mit viskoelastischer Steuerschicht und Spiegelschicht verwendet werden. Derartige Flächenlichtmodulatoren mit viskoelastischen Steuerschichten sind
20 beispielsweise in dem als Anlage zur vorliegenden Anmeldung beigefügten Datenblatt mit dem Titel "Lichtmodulatoren mit viskoelastischen Steuer-
schichten" erläutert, welches vom Fraunhofer-Institut für mikroelektronische Schaltungen und Systeme, D 01109 Dresden, herausgegeben wurde. Reflexions-Flächenlichtmodulatoren sind ferner von der Fa. Texas
25 Instruments entwickelt worden. Ein derartiger Flächenlichtmodulator erlaubt die Erzeugung eines ortsaufgelösten Belichtungsmusters zur Belichtung des Trägers. bzw. BiochChips 4.

30 Als elektronisch ansteuerbare Reflexionsmatrix 10a kann alternativ auch ein Flächenlichtmodulator mit einem oder mehreren mikromechanischen Spiegelarrays verwendet werden, wie er in dem als Anlage zur vorliegenden Anmeldung beigefügten Datenblatt mit dem Titel "Lichtmodulatoren mit

mikromechanischen Spiegelarrays" erläutert ist, welches vom Fraunhofer Institut für mikroelektronische Schaltungen und Systeme, D 01109 Dresden, herausgegeben wurde.

5 Ganz allgemein eignen sich solche elektronisch steuerbare Spiegelmatrizen sehr gut für die Belange der vorliegenden Erfindung, da sie in einem weiten Spektralbereich, insbesondere auch in UV-Spektralbereich des Lichtes eingesetzt werden können, um die gewünschten Belichtungsmuster zu erzeugen.

10

Bei der Strahlengangführung gemäß Fig. 2 ist noch ein Lichtumlenkelement 24 erforderlich, bei dem es sich beispielsweise um einen teildurchlässigen Spiegel handelt, der das von der Lichtquelle 8 her kommende Licht zur Reflexionsmatrix 10a hin umlenkt und das von der Reflexionsmatrix 10a zurückreflektierte Licht nach unten hin zu dem BioChip 4 durchläßt, so daß auf dem BioChip 4 oder gegebenenfalls in dem BioChip 4 das nach Maßgabe der Ansteuerung der Reflexionsmatrix 10a erzeugte Belichtungsmuster zur Photoaktivierung, Analyse oder Manipulation von biochemischen Vorgängen genutzt werden kann.

15

Fig. 3 zeigt eine Variante der Ausführungsform nach Fig. 2, wobei die Ausführungsform der Fig. 3 einen Strahlengang aufweist, bei dem auf das in Fig. 2 mit 24 bezeichnete Umlenkelement verzichtet werden kann, da die steuerbare Reflexionsmatrix 10a so angeordnet ist, daß sie von der Lichtquelle 8 kommendes Licht nach Maßgabe des gewählten Belichtungsmusters zum BioChip 4 hin umlenken kann.

20

Fig. 4 zeigt in einer schematischen Darstellung eine weitere Ausführungsform einer Anordnung zur Herstellung, Untersuchung oder/und Manipulation eines BioChips nach der vorliegenden Erfindung. Bei der Ausführungsform nach Fig. 4 wird als Belichtungsmatrix eine Matrixanordnung 10b aus Lichtquellen, beispielsweise ein Mikro-Laser-Array oder ein Mikrodioden-

Array, verwendet. Es finden zur Zeit Entwicklungen statt, die darauf zielen, eine Vielzahl von mikroskopisch kleinen Halbleiterlasern als winzige, leistungsfähige Lichtquellen auf einem einzigen Chip unterzubringen. Ein derartiger steuerbarer "Licht-Chip" könnte als Matrix 10b herangezogen werden. Bezuglich Literatur zum Hintergrund der "Lichtchips" kann z.B. auf die Zeitschriften: Nature 3 97, S. 294 - 295, 1999 und MPC-Spiegel 4/98, S. 13 - 17 verwiesen werden.

Fig. 5 zeigt eine Anordnung, bei der der Detektionsmodul 6 mit Sensormatrix 16 für Auflicht- bzw. Rücklichtbeobachtung des BioChips 4 eingerichtet ist.

Sämtliche Anordnungen nach den Figuren 1 - 5 können als Lichtermissions-Detektionseinrichtung zur Detektion des optischen Verhaltens eines mit biologisch oder biochemisch funktionellen Materialien versehenen Testbereichs eines BioChips verwendet werden. Dies kann in einer Weise geschehen, wie es in der deutschen Patentanmeldung 198 39 254.0 offenbart ist.

Fig. 6 zeigt einen Schnitt durch eine Ausführungsform eines Trägers 4 nach der Erfindung, wobei sich diese Ausführungsform dadurch auszeichnet, daß die Belichtungsmatrix 10 Bestandteil des Trägerskörpers 4 ist. Als Belichtungsmatrix wird in diesem Fall vorzugsweise eine LCD- oder SPD-Matrix verwendet, die zusammen mit ihrem Chipträger 4 entsorgt werden kann, nachdem der BioChip nicht mehr gebraucht wird.

Im Beispieldfall der Fig. 6 weist der Trägerskörper 4 Kapillarkanäle 30 auf, deren Wände als Präparationsoberfläche für die Beschichtung mit biologisch oder biochemisch funktionellen Materialien dienen. Die Kanäle 30 können selektiv mit den betreffenden Reagenzien beschickt werden. In Fig. 6 sind folgende Einzelheiten zu erkennen: Begrenzungsschichten 32 mit lichtdurchlässigen und lichtundurchlässigen Bereichen 34 bzw. 35, transparente

M 21.10.99

- 21 -

Elektroden 36 mit dazwischen eingeschlossenen und von den Elektroden 36 zu beeinflussenden SPD-Teilchen (suspended particles) oder alternativ Flüssigkristallen 38.

MI 21.10.99

- 22 -

Ansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines mit biologisch oder chemisch funktionellen Materialien beschichteten Trägers (BioChip) umfassend die Schritte:

- (a) Bereitstellen eines Trägers mit einer Oberfläche, die photoaktivierbare Gruppen aufweist,
- (b) Aktivieren der photoaktivierbaren Gruppen auf mindestens einem vorbestimmten Bereich der Trägeroberfläche durch ortsspezifische Belichtung des Trägers mit einer Belichtungsmatrix, die zur Erzeugung eines wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters steuerbar ist,
- (c) ortsspezifisches Binden von biologisch oder chemisch funktionellen Materialien oder Bausteinen für solche Materialien auf mindestens einem der vorbestimmten Bereiche und
- (d) gegebenenfalls Wiederholen der Aktivierungs- und Bindschritte auf gleichen oder/und unterschiedlichen vorbestimmten Bereichen.

2. Verfahren nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Belichtung mit elektromagnetischer Strahlung im IR-Bereich,
im sichtbaren Bereich, im UV-Bereich oder/und im Röntgenbereich
erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Belichtung des Trägers durch pulsierende, kohärente,
monochromatische, parallele oder/und gegebenenfalls in unterschiedlichen Ebenen fokussierbare Strahlung erfolgt.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

M 21.10.99

- 23 -

dadurch gekennzeichnet,
daß eine parallele Belichtung unterschiedlicher vorbestimmter Bereiche erfolgt.

5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß als Belichtungsmatrix eine Reflexionsmatrix, insbesondere eine Reflexionsmatrix mit einer gesteuert deformierbaren Spiegelanordnung verwendet wird.

10 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß als Reflexionsmatrix ein Lichtmodulator mit viskoelastischen Steuerschichten verwendet wird oder ein Lichtmodulator mit mikromechanischen Spiegelarrays verwendet wird.

15 7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet,
daß als Belichtungsmatrix eine vorzugsweise auf einem Chip präparierte Matrixanordnung aus Lichtquellen oder individuell ansteuerbaren Bereichen einer Lichtquelle, insbesondere ein Laserarray oder/und ein Diodenarray verwendet wird.

20 8. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß man einen optisch transparenten Träger verwendet.

25 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Träger eine Oberfläche ausgewählt aus Halbleitermaterialien, z.B. Silicium, Germanium oder Galliumarsenid, Glas, z.B. Quarzglas, und Kunststoffen aufweist.

121.10.99

- 24 -

10. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die vorbestimmten aktivierten Bereiche eine Fläche von $1 \mu\text{m}^2$ bis
 1 cm^2 , insbesondere $100 \mu\text{m}^2$ bis 1 mm^2 umfassen.
- 5
11. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die vorbestimmten aktivierbaren Bereiche von nichtaktivierten
oder/und nichtaktivierbaren Bereichen umgeben sind.
- 10
12. Verfahren nach Anspruch 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Belichtungsmatrix ein für die vorbestimmten aktivierbaren Be-
reiche inhärentes Muster aufweist.
- 15
13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die biologisch oder chemisch funktionellen Materialien aus
biologischen Substanzen oder mit biologischen Substanzen reaktiven
Materialien ausgewählt werden.
- 20
14. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die biologisch oder chemisch funktionellen Materialien ausge-
wählt werden aus Nukleinsäuren und Nukleinsäurebausteinen,
insbesondere Nukleotiden und Oligonukleotiden, Nukleinsäureanalogen
wie PNA und Bausteinen davon, Peptiden und Proteinen und
Bausteinen davon, insbesondere Aminosäuren, Sacchariden, Zellen,
subzellulären Präparationen, wie Zellorganellen oder Membran-
präparationen, viralen Partikeln, Zellaggregaten, Allergenen, Pathoge-
nen, pharmakologischen Wirkstoffen und diagnostischen Reagenzien.

121.10.99

- 25 -

15. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die biologisch oder chemisch funktionellen Materialien durch
mehrstufigen Aufbau aus Monomer- oder/und Oligomerbausteinen auf
dem Träger synthetisiert werden.
16. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß eine Substanzbibliothek umfassend eine Vielzahl unterschiedli-
cher biologisch oder chemisch funktionellen Materialien auf dem
Träger erzeugt wird.
17. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Aktivierung von vorbestimmten Bereichen eine Schutz-
gruppenabspaltung vom Träger selbst oder darauf gebundenen
Materialien oder Bausteinen davon umfaßt.
18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Belichtung mit einer Geschwindigkeit von 1/10000 bis 1000,
vorzugsweise 1/10 bis 100 Lichtmustern pro Sekunde erfolgt.
19. Verfahren nach einem der vorstehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Belichtung des Trägers durch eine Sensormatrix, insbeson-
dere eine CCD-Matrix überwacht und gegebenenfalls gesteuert wird.
20. Verfahren nach Anspruch 19,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Belichtungsmatrix, der Träger und die Sensormatrix eine
Durchlichtanordnung bilden.

11.21.10.919

- 26 -

21. Verfahren nach Anspruch 19,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Belichtungsmatrix, der Träger und die Sensormatrix eine
Auflichtanordnung bilden.
- 5
22. Verfahren nach einem der Ansprüche 19 bis 21,
dadurch gekennzeichnet,
daß mit der Belichtungs- und der Sensormatrix eine Vorkalibrierung
des Trägers durchgeführt wird.
- 10
23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, weiterhin
umfassend das zumindest teilweise Ablösen von auf den Träger
synthetisierte Materialien, insbesondere Polymeren wie Nukleinsäu-
ren, Nukleinsäureanaloga und Proteinen.
- 15
24. Verfahren nach Anspruch 23,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Materialien in unterschiedlichen Bereichen in aufeinand-
erfolgenden Schritten abgelöst und als Bausteine zum weiteren
20
Aufbau von Polymeren, insbesondere Nukleinsäure-Polymeren,
eingesetzt werden.
- 25
25. Verwendung einer Belichtungsmatrix, die zur Erzeugung eines
wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters steuerbar ist, zur
Herstellung eines mit biologisch oder chemisch funktionellen
Materialien beschichteten Trägers.
- 30
26. Verwendung nach Anspruch 25,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Träger eine Vielzahl unterschiedlicher Materialien, ins-
besondere biologischer Materialien, enthält.

11.21.10.99

- 27 -

27. Verwendung einer steuerbaren Belichtungsmatrix, insbesondere Reflexionsmatrix, in einer Lichtemissions-Detektionseinrichtung zur Detektion des optischen Verhaltens eines mit biologisch oder chemisch funktionellen Materialien versehenen 2- oder 3-dimensionalen Testbereichs.
5
28. Verwendung nach Anspruch 27,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Herstellung des Testbereichs in der Lichtemissions-Detektionseinrichtung erfolgt.
10
29. Verwendung nach Anspruch 27 oder 28,
dadurch gekennzeichnet,
daß der Testbereich ausgewählt wird aus beschichteten Trägern,
15 Ausstrichen, z.B. von Zellen oder Mikrobeads, und biologischen Proben, z.B. Gewebeschnitten oder Zellarrays.
30. Verwendung nach einem der Ansprüche 27 bis 29 in Verbindung mit einer Licht-Detektionsmatrix, insbesondere einer CCD-Matrix.
20
31. Verfahren zur Synthese von Polymeren,
dadurch gekennzeichnet,
daß eine Vielzahl von Oligomerbaublöcken auf einen Träger durch parallele Syntheseschritte aufgebaut, vom Träger abgelöst und
25 untereinander zum Aufbau des Polymeren in Kontakt gebracht werden.
32. Verfahren nach Anspruch 31,
dadurch gekennzeichnet,
daß doppelsträngige Nukleinsäure-Polymeren mit einer Länge von
30 mindestens 300 bp, insbesondere mindestens 1000 bp synthetisiert werden.

121.10.99

- 28 -

33. Verfahren nach einem der Ansprüche 32,
dadurch gekennzeichnet,
daß Nukleinsäure-Polymeren ausgewählt aus Genen, Genclustern,
Chromosomen, viralen und bakteriellen Genomen oder Abschnitten
davon synthetisiert werden.

5

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 33,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Oligomerbaublöcke eine Länge von 5 bis 150, vorzugsweise
10 5 bis 30 Monomereinheiten aufweisen.

10

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 31 bis 34,
dadurch gekennzeichnet,
daß in aufeinanderfolgenden Schritten jeweils partielle komplementäre
15 Oligonukleotidbaublöcke vom Träger abgelöst und unter Hybridisierungsbedingungen miteinander bzw. mit dem Polymer-Zwischenprodukt in Kontakt gebracht werden.

36. Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens nach einem der
vorhergehenden Ansprüche, mit einer Belichtungsmatrix (10), die zur
Erzeugung eines wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters
steuerbar ist, einem die Belichtungsmatrix (10) und ggf. eine der
Belichtungsmatrix (10) zugeordnete Lichtquelle (8) tragenden
Rahmen, einer programmierbaren Steuereinrichtung (12) zur Steue-
20 rung der Belichtungsmatrix (10), einer an dem Rahmen vorgesehenen
Trägerhalterung zur Aufnahme und gezielten Positionierung eines
betroffenden Trägers (BioChips) (4) relativ zur Belichtungsmatrix (10),
derart, daß von der Belichtungsmatrix (10) erzeugte Lichtmuster auf
25 die betreffende Oberfläche des Trägers (4) projizierbar sind.

25

30

11.21.10.99

- 29 -

37. Vorrichtung nach Anspruch 36, wobei die Belichtungsmatrix eine Reflexionsmatrix, eine Lichtquellenmatrix oder eine hinsichtlich ihrer Lichtdurchlässigkeit ortsselektiv steuerbare Belichtungsmatrix ist.
- 5 38. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 36 bis 37, wobei eine optische Detektionseinrichtung (6) zur Beobachtung des Trägers (4) vorgesehen ist.
- 10 39. Vorrichtung nach Anspruch 38, wobei die optische Detektionseinrichtung (6) eine Sensormatrix (16), insbesondere CCD-Sensor, umfaßt.
- 15 40. BioChip oder als BioChip zu präparierender Träger nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Träger (4) eine zur Erzeugung eines wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters steuerbare Belichtungsmatrix, insbesondere Flüssigkristallmatrix, aufweist. (Fig. 6)

121.10.99

- 30 -

Zusammenfassung

Die Erfindung befaßt sich mit der Verwendung einer zur Erzeugung eines
5 wahlweise einstellbaren Belichtungsmusters steuerbaren Belichtungsmatrix
im Bereich der Biotechnologie und insbesondere für die Herstellung und
Manipulation von BioChips im Speziellen, wobei zur Erzeugung von
Belichtungsmustern auf dem BioChip oder in dem BioChip eine solche
10 Belichtungsmatrix herangezogen wird. Vorzugsweise wird als Belichtungs-
matrix eine Reflexionsmatrix mit einer gesteuert deformierbaren Spiegel-
anordnung verwendet.

15

M 21.10.99

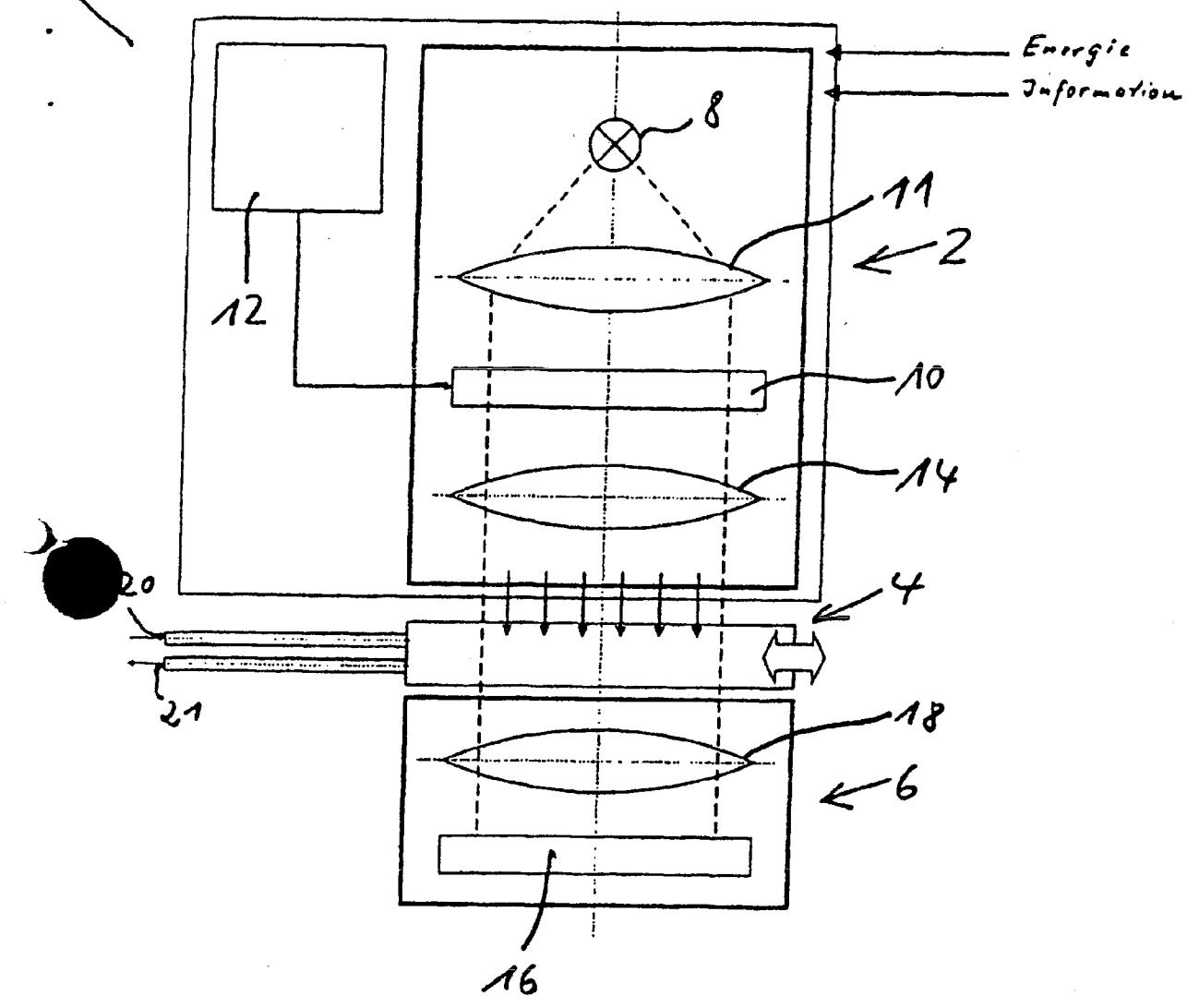


Fig. 1

11.21.10.99

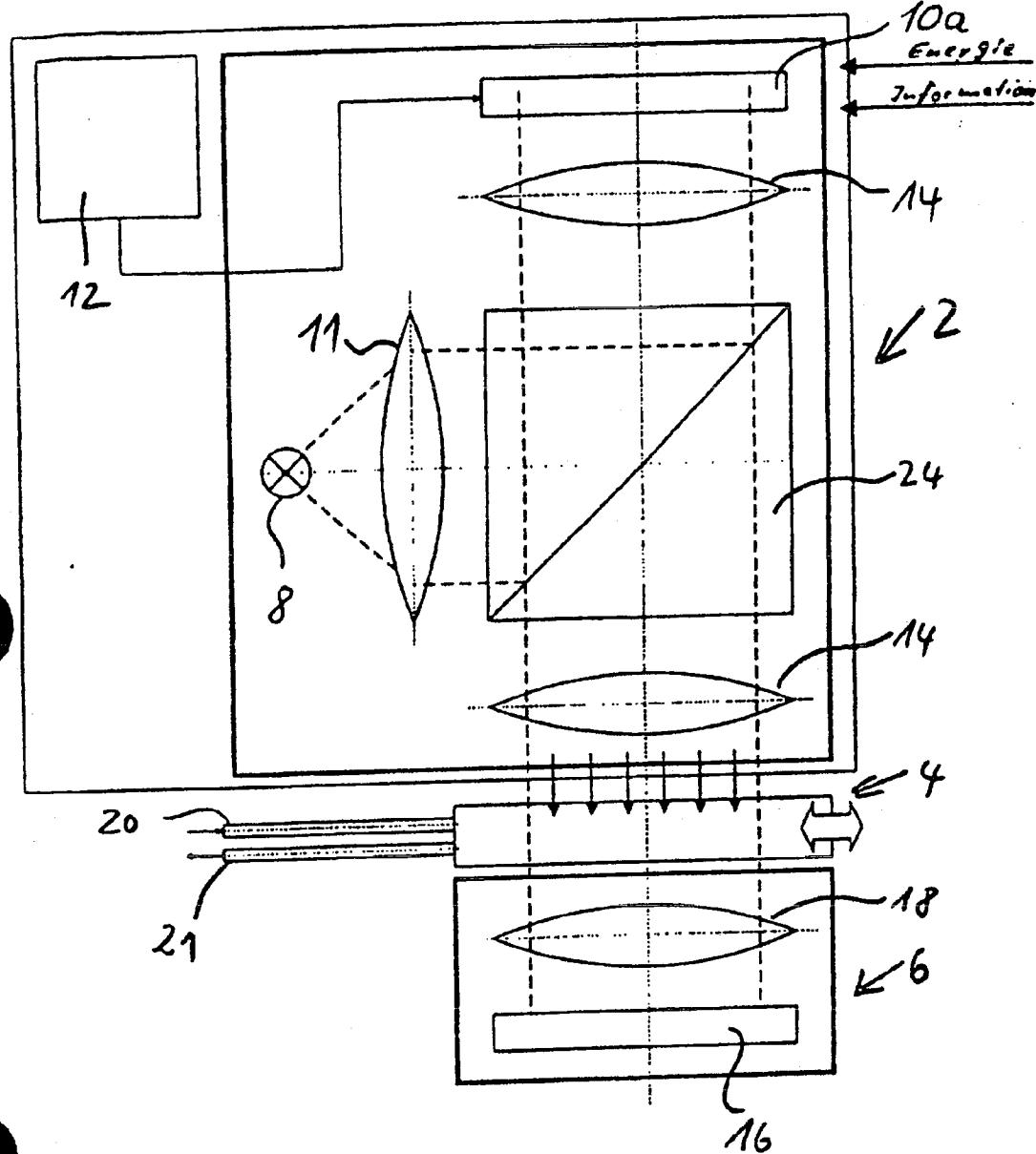


Fig. 2

M 21.10.99

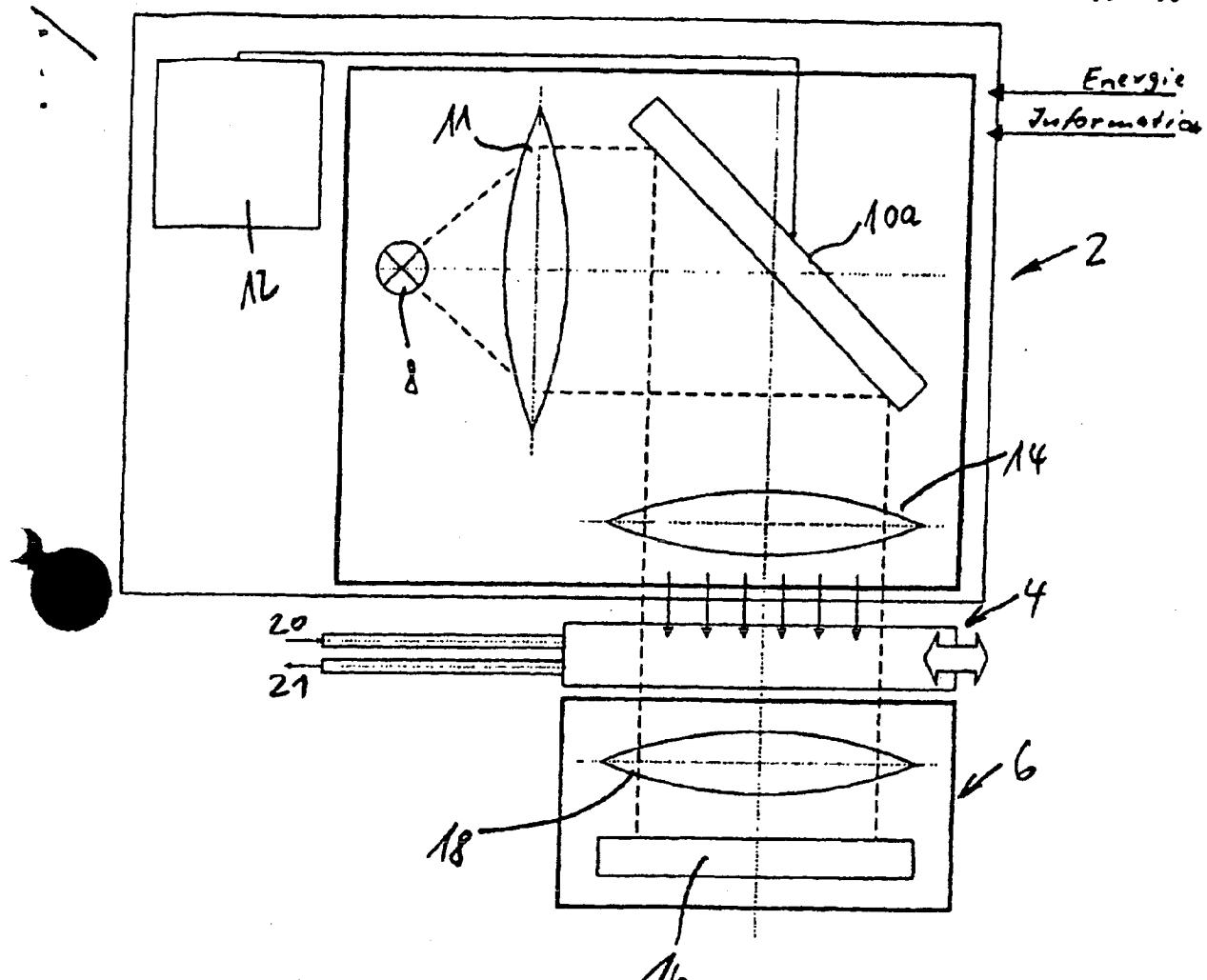


Fig. 3

M 21.10.99

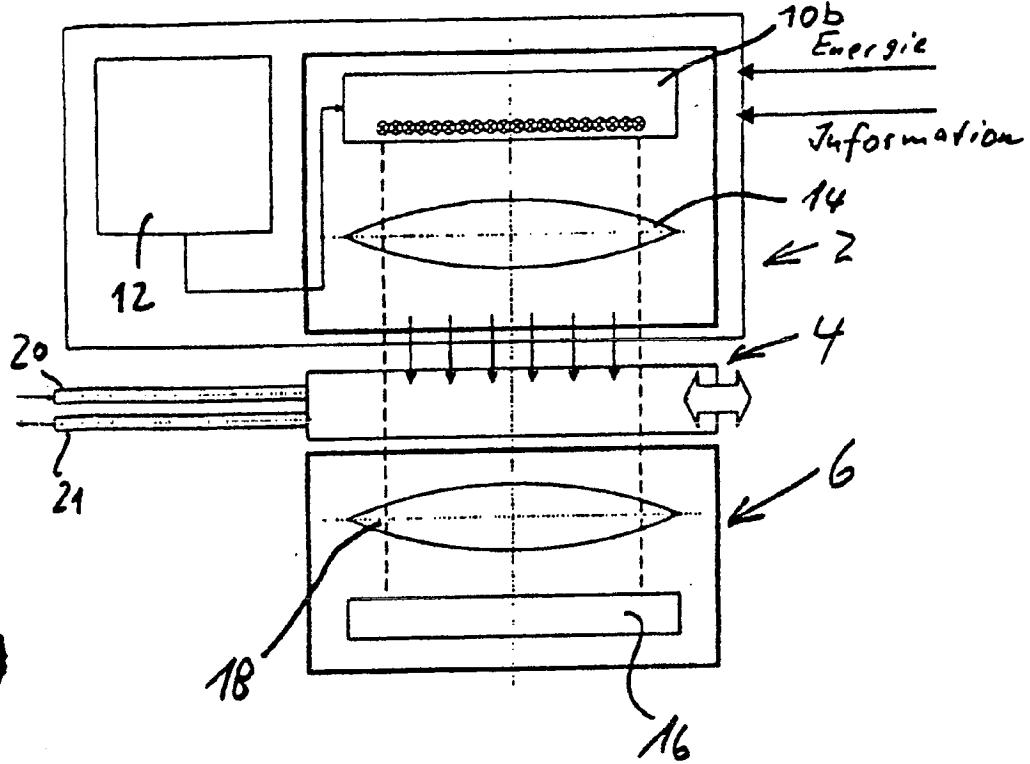


Fig. 4

M 21.10.99

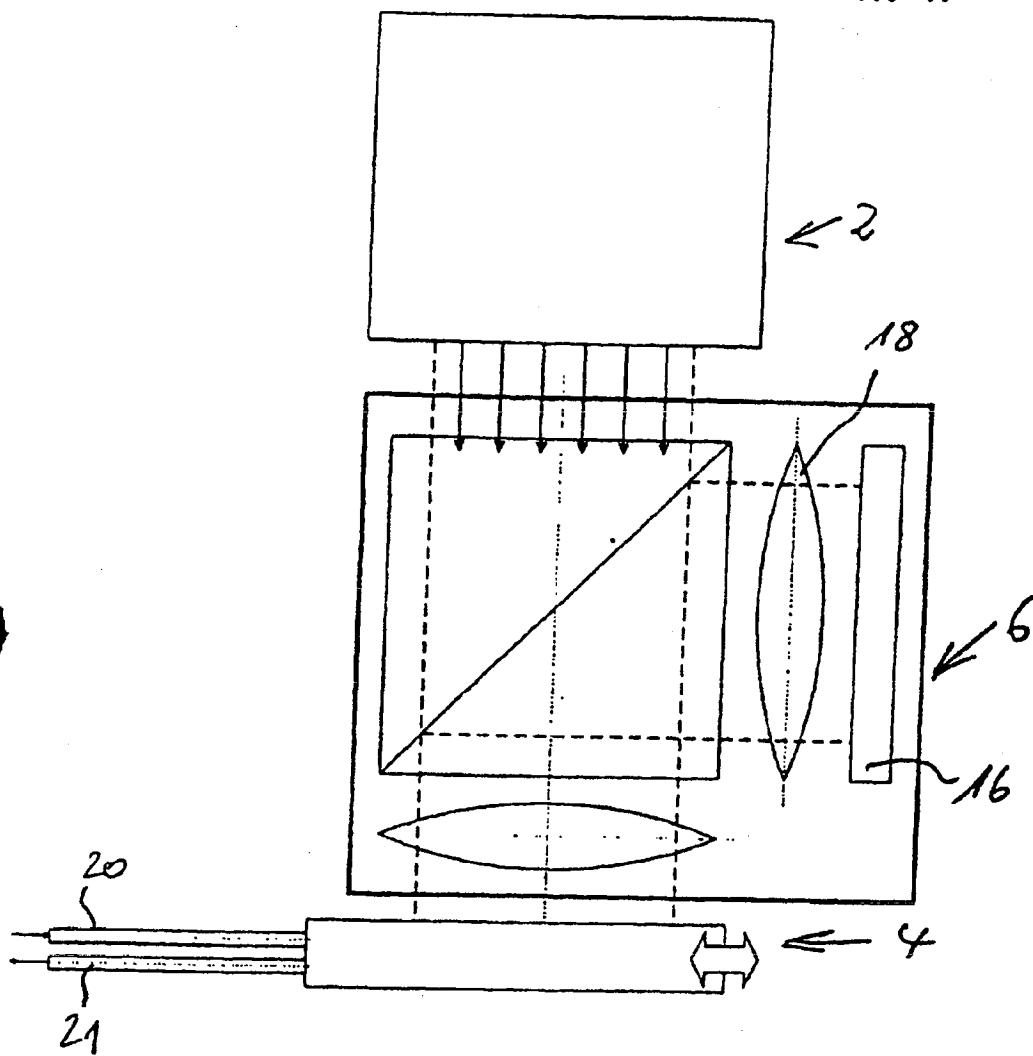


Fig.5

M 21. 10. 99

